



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIA MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

**PREVALENCIA DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS  
EN PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO  
PRIMARIO Y SU CORRELACIÓN CON CARACTERÍSTICAS  
CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA**

**PRESENTA  
DR. EDUARDO MARTÍN NARES**

**TUTOR DE TESIS  
DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA**

**CO-TUTORES DE TESIS  
DRA. GABRIELA HERNANDEZ MOLINA  
DR. CARLOS NUÑEZ ÁLVAREZ**

Ciudad de México.  
2017





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA.  
PREVALENCIA DE ALTERACIONES CAPILAROSCÓPICAS EN PACIENTES CON  
SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO Y SU CORRELACIÓN CON  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SEROLÓGICAS.



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
Director de Enseñanza INCMNSZ

Dra. Marina Rull Gabayet.  
Jefa del Departamento de Inmunología y Reumatología  
Profesor Titular del Curso de Reumatología del INCMNSZ

Dra. Tatiana Sofia Rodríguez Reyna.  
Investigador en Ciencias Médicas "D"  
Adscrito al Departamento de Inmunología Reumatología  
Tutor de Tesis

Dr. Eduardo Martín Nares  
Residente del Segundo año de Reumatología

## **Indice.**

• Introducción.	3
• Síndrome Antifosfolípido Primario.	3
• Capilaroscopia.	4
• Objetivos.	8
• Hipótesis.	9
• Relevancia de la hipótesis.	9
• Diseño del estudio.	9
• Tamaño de la muestra.	10
• Población del estudio.	11
• Variables.	12
• Análisis y métodos estadísticos.	14
• Resultados.	15
• Tablas.	18
• Figuras.	23
• Discusión.	25
• Conclusiones.	28
• Referencias.	29

# **“Prevalencia de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y su correlación con características clínicas y serológicas.”**

## **Introducción.**

### **1. Síndrome Antifosfolípido Primario.**

#### **1.1 Definición:**

El síndrome antifosfolípido se define como la coexistencia de trombosis (venosa o arterial) o pérdidas fetales recurrentes con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos: anticoagulante lúpico, títulos moderados a altos de anticuerpos anticardiolipinas o anticuerpos anti- $\beta$ 2-glicoproteína I. Se considera primario cuando no está asociado con ninguna enfermedad y secundario cuando se asocia con otras enfermedades, principalmente con lupus eritematoso generalizado,<sup>1</sup> pero ocasionalmente con otras enfermedades autoinmunes. Estos anticuerpos también pueden encontrarse en pacientes con algunas infecciones, neoplasias o tras exposición a ciertos fármacos.<sup>2-4</sup>

El síndrome antifosfolípido primario raramente progresa a lupus eritematosos generalizado. Solo 8% de 128 pacientes a un seguimiento de 9 años desarrollaron lupus eritematoso generalizado, y la positividad para Coombs directo fue un predictor significativo de progresión.<sup>5</sup>

Aparte de las manifestaciones clínicas incluidas en los criterios de clasificación (manifestaciones trombóticas y obstétricas), los pacientes con síndrome antifosfolípido primario pueden presentar una variedad de manifestaciones no incluidas en los criterios (manifestaciones no trombóticas, no obstétricas), por ejemplo: manifestaciones hematológicas: trombocitopenia (20-53%), anemia hemolítica (4%), síndrome de Evans (10%); cutáneas: livedo reticularis (24%), gangrena digital (3.3%), pseudovasculitis (2.6%);

renales: microangiopatía trombótica (2.5%); neurológicas: migraña (20%), corea (1.3%), mielitis (1%); cardíacas: valvulopatía (11.6%), vegetaciones (2.7%).<sup>3,6</sup> Además, existe una variante severa de la enfermedad caracterizada por el desarrollo progresivo de microtrombosis en diferentes órganos y sistemas en un corto periodo de tiempo denominada síndrome antifosfolípido catastrófico.<sup>6,7</sup>

## **1.2 Epidemiología.**

La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en la población general se ha reportado entre 1 y 5%, sin embargo, solo una minoría de estos sujetos desarrollan síndrome antifosfolípido. Se estima que la prevalencia de síndrome antifosfolípido es de cerca de 40-50 casos por 100,000 personas, mientras que la incidencia es 5 nuevos casos por 100,000 personas por año.<sup>3</sup> Se ha estimado la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con diversas alteraciones vasculares como eventos vasculares cerebrales (13%), infarto agudo al miocardio (11%), trombosis venosa profunda (9.5%) y morbilidad obstétrica (6%).<sup>8</sup>

## **2. Capilaroscopia.**

### **2.1 Definición.**

La capilaroscopia es un método no invasivo y seguro para examinar la morfología de los capilares papilares dérmicos del lecho ungueal. Esto se logra observando a través de la epidermis en el lecho ungueal después de la aplicación de una gota de aceite. La capilaroscopia puede realizarse con lentes de baja (x20) y alta (x200) magnificación. Ejemplos de instrumentos de baja magnificación que permiten una visualización panorámica de la microvasculatura del lecho ungueal son el estereomicroscopio, el dermatoscopio y el oftalmoscopio. Por el contrario, el videocapilaroscopio no solo permite la visualización a baja magnificación, sino que permite magnificaciones secuenciales (x100, x200, x600) que permiten la visualización detallada de capilares individuales.<sup>9</sup>

## **2. Descripción y patrones.**

### **2.2 Utilidad.**

La literatura acerca de la capilaroscopia ha aumentado exponencialmente desde el siglo pasado. Dos usos importantes se han descrito: su papel en la evaluación de pacientes con fenómeno de Raynaud y su papel en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con esclerosis sistémica.

#### **2.2.1 Capilaroscopia en fenómeno de Raynaud.**

La capilaroscopia ayuda a identificar entre fenómeno de Raynaud primario (aquel no asociado con alguna enfermedad de base) y secundario (aquel asociado con alguna enfermedad). En 1992 LeRoy y Medsger propusieron criterios para distinguir entre fenómeno de Raynaud primario del secundario a esclerosis sistémica; dichos criterios han sido validados prospectivamente e incluyen una capilaroscopia normal como criterio obligatorio para poder definir un fenómeno de Raynaud primario.<sup>10</sup>

En estudios recientes se ha identificado la importancia de la capilaroscopia en la identificación de sujetos con fenómeno de Raynaud con riesgo a desarrollar esclerosis sistémica. En un estudio realizado por Pavlov-Dolijanovic y colaboradores en el cual analizaron el valor pronóstico de la capilaroscopia y los auto-anticuerpos anticentrómero y antitomoisomerasa I en el desarrollo de esclerosis sistémica en 487 pacientes con fenómeno de Raynaud primario, encontraron que un patrón de escleroderma en la capilaroscopia predecía satisfactoriamente el desarrollo de esclerosis sistémica con una razón de verosimilitud positiva de 4.12 (OR 63, AUC 0.819;  $p < 0.001$ ).<sup>11</sup> En un estudio prospectivo de 586 pacientes con fenómeno de Raynaud con un seguimiento promedio de 4 años, una capilaroscopia con patrón de escleroderma fue predictiva para el desarrollo de esclerosis sistémica; en dicho estudio 25.5% de los pacientes con fenómeno de Raynaud y

capilaroscopia con patrón de escleroderma y 79.5% con ambos hallazgos y la presencia de auto-anticuerpos específicos de escleroderma desarrollaron esclerosis sistémica definitiva.<sup>12</sup>

### **2.2.2 Capilaroscopia en esclerosis sistémica.**

Actualmente la capilaroscopia juega un papel fundamental en el diagnóstico de esclerosis sistémica (muy temprana, temprana y definitiva) y en la predicción de sus manifestaciones y/o complicaciones.

En 2001 LeRoy y Medsger propusieron los criterios para esclerosis sistémica temprana que incluyen 3 puntos: fenómeno de Raynaud, presencia de auto-anticuerpos específicos para esclerosis sistémica y un patrón de esclerodermia en la capilaroscopia.<sup>13</sup> En 2011, el Grupo EUSTAR (*European League Against Rheumatism (EULAR) Scleroderma Trial and Research*) publicó los criterios para el diagnóstico de esclerosis sistémica muy temprana (criterios VEDOSS), los cuales también incorporan la capilaroscopia como un componente importante, además de la presencia de anticuerpos antinucleares, dedos edematosos y auto-anticuerpos específicos para esclerosis sistémica.<sup>14</sup>

Más recientemente en 2013 se publicaron los criterios de clasificación ACR/EULAR para esclerosis sistémica, los cuales tiene una mejor sensibilidad y especificidad que los criterios previos de 1980, e incluyeron como un criterio mayor la capilaroscopia.<sup>15</sup>

Algunos estudios transversales y prospectivos han demostrado la asociación entre hallazgos capilaroscópicos y manifestaciones y/o complicaciones de esclerosis sistémica como calcinosis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar, severidad de la afectación cutánea, muerte, y sobre todo úlceras digitales.<sup>16-20</sup> Para esta última complicación incluso se han desarrollado índices predictores basados en los hallazgos capilaroscópicos.<sup>21</sup>

### **2.2.3 Capilaroscopia en otras enfermedades autoinmunes.**



También se pueden encontrar alteraciones inespecíficas en la capilaroscopia como tortuosidades, entrecruzamientos, ectasias, etc, o incluso patrones de escleroderma en otras enfermedades autoinmunes como lupus eritematosos sistémico, miopatías inflamatorias idiopáticas, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, artropatías inflamatorias y algunas vasculitis sistémicas como en la enfermedad de Behçet y la púrpura de Henoch-Schönlein; sin embargo, la utilidad de la capilaroscopia en estas enfermedades no está definida.<sup>22-28</sup>

### **2.2.3 Capilaroscopia en síndrome antifosfolípido primario.**

Los estudios sobre capilaroscopia en pacientes con síndrome antifosfolípido primario o con anticuerpos antifosfolípidos son escasos. En 1995, Bongard y colaboradores reportaron la presencia de anomalías en la capilaroscopia en 54.5% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado que tenían anticuerpos anticardiolipinas positivos, mientras que aquellos con anticuerpos anticardiolipinas negativos solo el 20.7% tenían anomalías en la capilaroscopia.<sup>29</sup> En 1997, Vayssairat y colaboradores encontraron que no había diferencias significativas en la frecuencia de hallazgos capilaroscópicos anormales en 33 pacientes con anticuerpos IgG anticardiolipinas positivos con diferentes enfermedades autoinmunes en comparación con 33 controles con anticuerpos IgG anticardiolipinas negativos.<sup>30</sup> El 1998, Candela y colaboradores reportaron el primer trabajo acerca de capilaroscopia en pacientes con síndrome antifosfolípido; en dicho trabajo encontraron dilatación de asas en la capilaroscopia en 63% de 8 pacientes con síndrome antifosfolípido primario y en el 100% de 5 pacientes con síndrome antifosfolípido secundario.<sup>31</sup> En 2000, Sulli y colaboradores evaluaron las anomalías morfológicas en la capilaroscopia en 15 pacientes con varias enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso generalizado, síndrome antifosfolípido secundario, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo) y fenómeno de Raynaud que tenían anticuerpos anticardiolipinas isotipos IgG o IgM; no se encontraron cambios morfológicos, pero se observó la presencia de hemorragias capilares y depósitos de

hemosiderina en el 53 % de estos pacientes.<sup>32</sup> En 2004, un estudio brasileño por Vaz y colaboradores fue el primero en utilizar la videocapilaroscopia en pacientes con síndrome antifosfolípido primario; en dicho estudio encontraron alteraciones morfológicas en 77.8% de los 18 pacientes contra 21.3% de los controles sanos, además de encontrar diferencias significativas en el diámetro capilar aferente, apical y eferente, sin encontrar diferencias entre aquellos con anticuerpos anticardiolipinas o con anticoagulante lúpico.<sup>33</sup> En 2011, un estudio griego evaluó la utilidad de la capilaroscopia como herramienta de screening para el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario, encontrando que la presencia de microhemorragias correlacionó significativamente con el diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario y sus manifestaciones clínicas en una cohorte de 343 pacientes con diversas enfermedades autoinmunes.<sup>34</sup>

De los diversos estudios que han analizado la significancia de la presencia de los anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con esclerosis sistémica, solo uno publicado en 2007 por Marie y colaboradores ha determinado la correlación con los hallazgos capilaroscópicos; en dicho estudio de 69 pacientes con esclerosis sistémica, 13 (19%) tuvieron anticuerpos anticardiolipinas, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I o anticoagulante lúpico positivos, y aquellos con positividad para alguno de ellos presentó un puntaje significativamente mayor en la videocapilaroscopia.<sup>35</sup>

### **3. Objetivos.**

#### **3.1. General.**

- Determinar la prevalencia de alteraciones en la videocapilaroscopia del lecho ungueal en pacientes con síndrome antifosfolípido primario.

#### **3.2. Específicos.**

- Comparar los hallazgos en videocapilaroscopia entre pacientes con síndrome antifosfolípido primario y sujetos sanos.

- Determinar la relación entre los hallazgos en la videocapilaroscopia y las manifestaciones trombóticas, obstétricas y las no trombóticas/no obstétricas.
- Determinar la relación entre los hallazgos en la videocapilaroscopia y la presencia de anticuerpos anticardiolipina, anti- $\beta$ 2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico.

#### **4. Hipótesis.**

Los pacientes con síndrome antifosfolípido primario presentarán más alteraciones en la videocapilaroscopia del lecho ungueal que los sujetos sanos y éstas correlacionarán con las manifestaciones clínicas y serológicas.

#### **5. Relevancia de la hipótesis.**

Existen pocos estudios que valoren los hallazgos capilaroscópicos en pacientes con síndrome antifosfolípido primario, y los existentes cuentan con un número limitado de pacientes y mezclan pacientes con síndrome antifosfolípido primario con secundario. Además no se ha estudiado si existe correlación entre hallazgos capilaroscópicos y las manifestaciones clínicas y serológicas del síndrome antifosfolípido primario. Conocer la prevalencia de alteraciones en la videocapilaroscopia del lecho ungueal en pacientes con síndrome antifosfolípido primario y si correlacionan (o no) con manifestaciones clínicas y serológicas, ayudará a definir la utilidad de esta herramienta en el diagnóstico y/o seguimiento de esta enfermedad autoinmune.

#### **6. Diseño del estudio.**

Se trató de un estudio transversal.

Los sujetos se seleccionaron a partir de la consulta externa, servicios de hospitalización y de urgencias del Instituto, se les explicó el estudio, se les solicitó que firmaran el consentimiento informado y posteriormente se realizaron los procedimientos del estudio: exploración física

dirigida, revisión del expediente clínico para obtener los datos clínicos, demográficos, de tratamiento, comorbilidades y de actividad y daño de la enfermedad, toma de muestra de sangre para determinación de anticuerpos antifosfolípidos y anticoagulante lúpico y realización de videocapilaroscopia.

Se tomó 10 ml de sangre venosa periférica para obtención de suero, el cual se congeló hasta su procesamiento. La determinación de anticuerpos antifosfolípidos se realizó por medio de inmunoensayos (ELISA) y la determinación de anticoagulante lúpico se realizó con veneno de víbora de Russel.

La videocapilaroscopia se realizó en los dedos 2-5 de ambas manos, con un videocapilaroscopio marca Optilia, con aumento de 200x. Se realizó en un cuarto con temperatura entre 20-22°C. El paciente no debía haber consumido > 1 bebida con cafeína en las últimas 8 horas, ni haberse realizado manicure o haberse puesto esmalte de uñas en las 3 semanas previas. Se obtuvieron 4 imágenes por dedo (2 campos laterales y 2 centrales) y se determinó: densidad capilar promedio por mm lineal, presencia y número de hemorragias, capilares dilatados, en arbusto, áreas avasculares y neovasos.

Se reclutó 1 sujeto sano pareado por edad y género, como control para la videocapilaroscopia.

## **7. Tamaño de la muestra.**

La muestra está constituida por una cohorte de pacientes con síndrome antifosfolípido primario atendidos en el Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se seguirán reclutando durante el período de realización del estudio. El tipo de muestreo fue a conveniencia consecutivo, en el cual se invitaron de ingresar al estudio todos los pacientes disponibles. Este tipo de muestreo

es adecuado cuando se trata de pacientes con padecimientos muy poco comunes como es en este caso.

## **8. Población del estudio.**

### **8.1. Criterios de inclusión:**

- Diagnóstico de síndrome antifosfolípido primario de acuerdo a criterios modificados de Sidney.<sup>36</sup>
- Diagnóstico de síndrome antifosfolípido hematológico de acuerdo a criterios de Alarcón-Segovia o a la definición de trombocitopenia asociada a anticuerpos antifosfolípidos incluida en el Consenso Internacional de Sidney.<sup>37</sup>
- Pacientes que decidan participar y que cuenten con consentimiento informado.
- Sujetos sanos, pareados por edad y género, sin antecedentes de familiares directos con enfermedad autoinmune.

### **8.2. Criterios de exclusión:**

- Pacientes con síndrome antifosfolípido secundario a otras enfermedades autoinmunes, infecciones o neoplasias.
- Pacientes con alguna limitación física que imposibilite la realización de videocapilaroscopia (v.g. ausencia de falange distal).

### **8.3. Criterios de eliminación:**

- Ninguno.

## 9. Variables.

### 9.1. Demográficas.

- Género.
- Edad.
- Duración de la enfermedad.
- Tratamiento.
- Comorbilidades: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, hipotiroidismo, tabaquismo, neumopatía crónica.

### 9.2. Variables clínicas:

- *Trombosis vascular*: identificada objetivamente mediante estudio de imagen (tomografía computada, resonancia magnética, gammagrama V/Q, ultrasonido Doppler, fluorangiografía), o estudio histopatológico; clínicamente mediante exploración del fondo de ojo en el caso de trombosis venosa o arterial retiniana.
- *Morbilidad obstétrica*: definición de los criterios modificados de Sidney.<sup>36</sup>
- *Hematológicas*:
  - o *Trombocitopenia*: definición de acuerdo al Consenso Internacional de Sidney.<sup>36</sup>
  - o *Anemia hemolítica autoinmune*: definición de acuerdo a las Guías Británicas para el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune.<sup>38</sup>
  - o *Síndrome de Evans*: coexistencia de trombocitopenia y anemia hemolítica autoinmune.
- *Nefropatía*: definición de acuerdo al Consenso Internacional de Sidney.<sup>36</sup>
- *Valvulopatía y/o vegetaciones*: definición de acuerdo al Consenso Internacional de Sidney.<sup>36</sup>
- *Livedo reticularis*: definición de acuerdo al Consenso Internacional de Sidney.<sup>36</sup>
- *Manifestaciones neurológicas*: migraña, convulsiones, corea, mielitis.

### 9.3. Variables serológicas:

- *Anticoagulante lúpico*: detectado en dos o más determinaciones con 12 semanas de diferencia de acuerdo a las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.<sup>37</sup>
- *Anticuerpos anticardiolipinas isotipos IgG y/o IgM*: detectados en dos o más determinaciones con 12 semanas de diferencia a niveles moderados a altos (> 40 GPL o MPL o > percentil 99°, medidos por ELISA.
- *Anticuerpos anti-β2-glicoproteína I isotipos IgG y/o IgM*: detectados en dos o más determinaciones con 12 semanas de diferencia a niveles > percentil 99° medidos por ELISA.

### 9.4. Variables videocapilaroscópicas:

- *Asa en forma de U*.
- *Asa con cruces sencillos o múltiples*.
- *Asa serpenteante o tortuosa*: asa con trayectoria irregular.
- *Microhemorragia*: masa oscura por depósito de hemosiderina.
- *Dilatación capilar*: capilar con diámetro mayor o igual a 20 micras.
- *Mega capilar o capilar gigante*: capilar con diámetro mayor o igual a 50 micras.
- *Área avascular*: ausencia de dos o más capilares consecutivos.
- *Capilares en arbusto o ramificados*: formación de varios capilares a partir de una sola asa o papila.
- *Neo-angiogénesis*: Formación de nuevos capilares, con formas heterogéneas que incluyen: tortuosidad extrema, ramificación, presencia de más de 3 capilares en una papila, asas muy alargadas o ramas muy delgadas, ramificadas e interconectadas entre sí horizontalmente y generalmente originadas de un asa.
- *Densidad capilar*: promedio de número de asas por mm lineal, de los 32 campos evaluados (Normal > 6).
- *Patrón normal*: densidad normal (7-13 asas/mm), 2-5 asas en U/mm y ≤ 2 asas tortuosas/mm.

- *Patrón "Normal perfecto":*  $\geq 6$  asas en U/mm, no asas tortuosas, no cruces, no microhemorragias ni asas dilatadas.
- *Patrón "Normal atípico":* al menos 1 asa tortuosa o en arbusto, o al menos 1 microhemorragia, o  $>4$  asas con cruces / mm.
- *Patrón temprano de escleroderma:*  $<4$  capilares gigantes,  $<4$  microhemorragias, sin pérdida de capilares, arquitectura preservada.
- *Patrón activo de escleroderma:* capilares gigantes frecuentes ( $>6$ ), microhemorragias frecuentes ( $>6$ ), moderada pérdida de capilares, pocos capilares con neo-angiogenesis.
- *Patrón tardío de escleroderma:* áreas avasculares frecuentes, neo-angiogenesis frecuente, desorganización estructural, pocas hemorragias.

## **10. Análisis y métodos estadísticos.**

Se utilizó estadística descriptiva, prueba de t de Student para comparar medias, Chi cuadrada para comparar frecuencias, prueba de ANOVA y Kruskal-Wallis para comparar múltiples medias. Se realizó análisis de regresión logística, con IC 95%. Se consideró significativa  $p \leq 0.05$  a dos colas. Se utilizó programa SPSS v22.

## **11. Resultados.**

### **11.1. Características demográficas y clínicas.**

Se reclutaron 49 pacientes con síndrome antifosfolípido primario y 26 controles sanos. Treinta y nueve de los pacientes (80%) eran mujeres. La edad promedio a la evaluación era de 45 años  $\pm$  15 años (Tabla 1). Diez pacientes (20%) presentaban tabaquismo, 11 (22%) tenían hipertensión arterial sistémica, 12 (24%) diabetes mellitus 2, 9 (18%) dislipidemia, 10 (20%) hipotiroidismo y 3 pacientes (6%) neumopatía crónica. (Tabla 2).



De los 49 pacientes, 40 (82%) presentaron manifestaciones trombóticas, 30 (73%) presentaron algún evento de trombosis venosa y 11 (27%) al menos un evento de trombosis arterial. Trece pacientes (27%) presentaron morbilidad obstétrica. 31 pacientes (63%) presentaron manifestaciones no trombóticas/no obstétricas. De estas las más comunes fueron las manifestaciones hematológicas; 24 pacientes (49%) presentaron trombocitopenia y 4 pacientes (8%) presentaron anemia hemolítica autoinmune. Nueve pacientes (18%) presentaron síndrome antifosfolípido primario hematológico puro. Siete pacientes (14%) presentaron manifestaciones neurológicas (4 crisis convulsivas, 2 deterioro cognitivo y 1 mielitis), 4 pacientes (8%) valvulopatía, 9 pacientes (18%) manifestaciones cutáneas y 2 pacientes (4%) nefropatía (Tabla 1).

### **11.2. Características serológicas.**

Treinta y seis pacientes (73%) tuvieron anticuerpos anticardiolipina IgG positivos y 38 (78%) anticuerpos anticardiolipina IgM positivos; 38 pacientes (78%) tenían positividad para anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 IgG y 28 (57%) para el isotipo IgM; 27 pacientes (55%) tenían anticoagulante lúpico positivo. 25 pacientes (51%) tenían triple marcador positivo. (Tabla 3).

### **11.3. Tratamiento.**

De los 49 pacientes con síndrome antifosfolípido primario, 18 (37%) recibieron tratamiento con aspirina en algún momento de su evolución, 4 (8%) antimalárico, 15 (31%) algún inmunosupresor y 18 (37%) corticoesteroides. Cuarenta pacientes (82%) se encontraban con anticoagulación oral al momento de la evaluación. (Tabla 4).

### **11.4. Hallazgos videocapilaroscópicos.**

Se encontraron hallazgos anormales en la videocapilaroscopia del lecho ungueal en 42 pacientes (86%) con síndrome antifosfolípido primario (Tabla 5). Los hallazgos

videocapilaroscópicos anormales encontrados fueron: capilares tortuosos en 27 pacientes (55%), capilares dilatados en 30 (61%), capilares dilatados irregulares en 16 (33%), microhemorragias en 14 (29%), áreas avasculares en 1 (2%), neo-angiogénesis en 6 (12%), halo perivascular en 5 (10%), entrecruzamientos en 29 (91%). La densidad capilar promedio en pacientes con síndrome antifosfolípido primario fue de 9 +/- 1.3 capilares por mm lineal y el diámetro máximo medio de las asas fue de 25.4 +/- 9.2 micras.

Los patrones capilaroscópicos más frecuentemente encontrados fueron: patrón normal perfecto en 9 pacientes (18%), patrón normal atípico en 34 (69%) y patrón "temprano" de escleroderma en 6 (12%). No se encontró a ningún paciente con patrón "activo" o "tardío" de escleroderma. Las figuras 1 a 10 muestran ejemplos representativos.

Al comparar a los pacientes con síndrome antifosfolípido primario contra los controles (Tabla 5), los pacientes con síndrome antifosfolípido primario tuvieron mayor frecuencia de hallazgos anormales (86% vs 35%,  $p = 0.009$ , OR=11.3, 95% CI 3.6-35), capilares dilatados (61% vs 8%,  $p = 0.0009$ , OR=19, 95% CI 4-89), capilares dilatados irregulares (33% vs 0%,  $p=0.001$ , OR=13.5, 95% CI 1.7-108), entrecruzamientos (91% vs 64%,  $p = 0.04$ , OR=5.2, 95% CI 1.1-25) y microhemorragias (14% vs 1%,  $p = 0.01$ , OR=10, 95% CI 1.2-81), además de un diámetro máximo medio de asa mayor (25.4 +/- 9.2 vs 18.6 +/- 6.6,  $p = 0.0009$ ); por el contrario, los pacientes con síndrome antifosfolípido primario presentaron con menor frecuencia un patrón normal perfecto (18% vs 42%,  $p = 0.03$ , OR=0.3, 95% CI 0.1-0.8). Los pacientes con síndrome antifosfolípido primario presentaron también mayor frecuencia de tortuosidades, áreas avasculares, neo-angiogénesis, halos perovasculares y presencia de patrón normal atípico y patrón temprano de esclerodermia en comparación con los controles, sin ser estadísticamente significativo.

Al realizar análisis de regresión logística, en los pacientes con síndrome antifosfolípido primario la presencia de hemorragias capilares se asoció a la presencia de manifestaciones neurológicas (75% vs 14%,  $p=0.02$ , OR=19, 95% CI=1.4-248) y a comorbilidad con

hipertensión arterial (75% vs 14%,  $p=0.02$ ,  $OR=19$ ,  $95\% CI=1.4-248$ ). La presencia de patrón atípico se asoció positividad para anticoagulante lúpico (74% vs 28%;  $p=0.007$ ,  $OR=7.1$ ,  $95\%CI 1.7-29$ ) y presencia de triple marcador (73% vs 21%;  $p= 0.001$ ;  $OR=10$ ,  $95\%CI 2.2-45.7$ ). Los pacientes que se encontraban tomando inmunosupresores tuvieron menor frecuencia de microhemorragias (7% vs 40%;  $p=0.03$ ,  $OR= 0.11$ ,  $95\%CI 0.01-0.9$ ).

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas.**

<b>Características clínicas.</b>	<b>N=49 (%)</b>
Mujeres	39 (80)
Edad, promedio $\pm$ SD años	45 $\pm$ 15
Fenómeno de Raynaud	9 (18)
Trombosis	40 (82)
Trombosis venosa	30 (73)
Trombosis arterial	11 (27)
SAF obstétrico	13 (27)
Trombocitopenia	24 (49)
Anemia hemolítica autoinmune	4 (8)
Manifestaciones neurológicas	7 (14)
Valvulopatía	4 (8)
Manifestaciones cutáneas	9 (18)
Nefropatía por SAF	2 (4)
Manifestaciones no trombóticas/no obstétricas	31 (63)

**Tabla 2. Comorbilidades.**

<b>Comorbilidades</b>	<b>N (%)</b>
Tabaquismo	10 (20)
Hipertensión	11 (22)
Diabetes Mellitus	12 (24)
Dislipidemia	9 (18)
Hipotirodismo	10 (20)
Neumopatía crónica	3 (6)

**Tabla 3. Características serológicas.**

<b>Características serológicas</b>	<b>N (%)</b>
Anticuerpos anticardiolipina IgG	36 (73)
Anticuerpos anticardiolipina IgM	38 (78)
Anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 IgG	38 (78)
Anticuerpos anti- $\beta$ 2 glicoproteína 1 IgM	28 (57)
Anticoagulante lúpico	27 (55)
Triple marcador	25 (51)

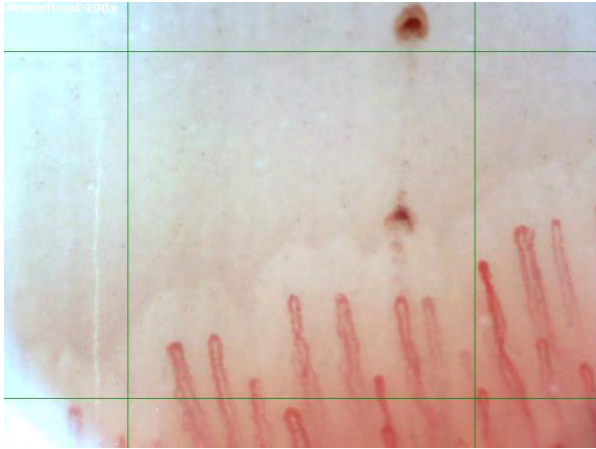
**Tabla 4. Tratamiento.**

<b>Tratamiento</b>	<b>N (%)</b>
Aspirina	18 (37)
Antimalárico	4 (8)
Inmunosupresor	15 (31)
Anticoagulación	40 (82)
Prednisona	18 (37)

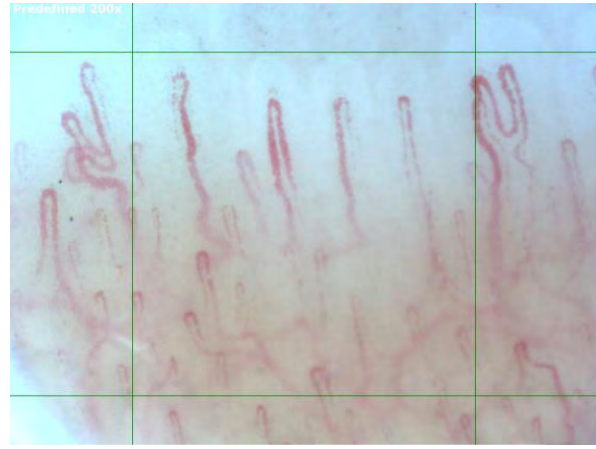
**Tabla 5. Hallazgos videocapilaroscópicos.**

Hallazgos videocapilaroscópicos	SAFP (N = 49) N (%)	Controles (N = 26) N (%)	P (OR, 95% CI)
Hallazgos anormales	42 (86)	9 (35)	0.0009 (11.3, 3.6-35)
Tortuosidades	27 (55)	14 (54)	0.9 (1, 0.4-2.7)
Capilares dilatados	30 (61)	2 (8)	0.0009 (19, 4-89)
Capilares dilatados irregulares	16 (33)	0	0.001 (13.5, 1.7-108)
Microhemorragias	14 (29)	1 (4)	0.01 (10, 1.2-81)
Áreas avasculares	1 (2)	0	0.4 (1.1, 1-1.2)
Neoangiogenesis	6 (12)	0	0.08 (1.2, 1-1.4)
Halo perivascular	5 (10)	0	0.15 (1.2, 1-1.4)
Entrecruzamientos	29 (91)	11 (64)	0.04 (5.2, 1.1-25)
Patrón normal perfecto	9 (18)	11 (42)	0.03 (0.3, 0.1-0.8)
Patrón normal atípico	34 (69)	15 (58)	0.3 (1.6, 0.6-4.4)
Patrón temprano	6 (12)	0	0.08 (1.2, 1-1.4)
Patrón activo	0	0	-
Patrón tardío	0	0	-
Densidad promedio	9 +/- 1.3	8.8 +/- 0.9	0.4
Diámetro máximo (media)	25.4 +/- 9.2	18.6 +/- 6.6	0.0009

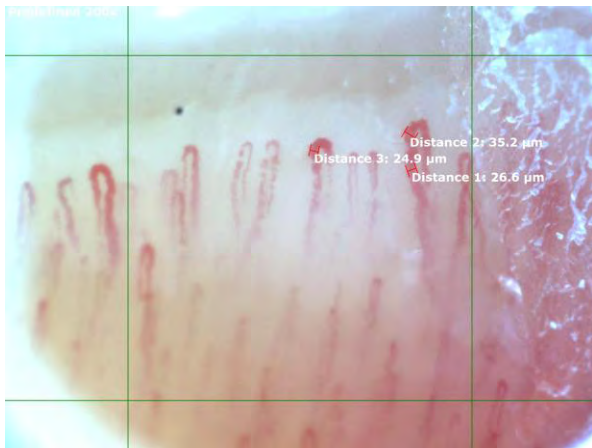




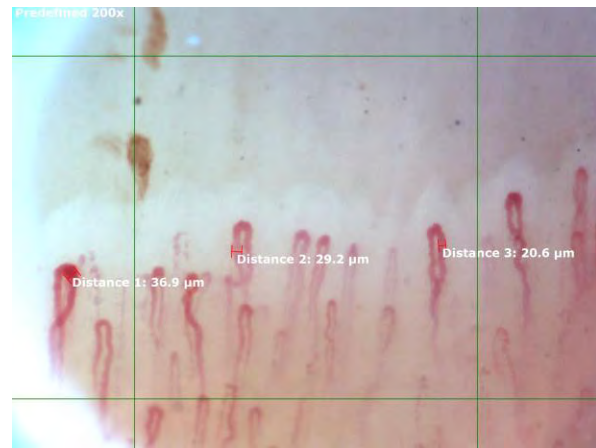
**Figura 1.** Hemorragias capilares.



**Figura 2.** Halos perivascuales y densidad capilar disminuida.



**Figura 1.** Capilares dilatados.



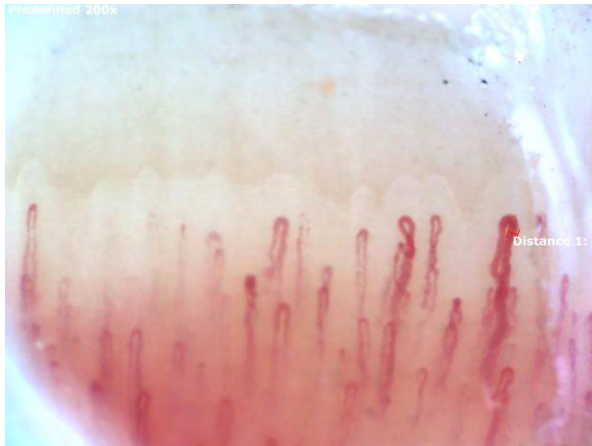
**Figura 4.** Patrón “temprano” de escleroderma.



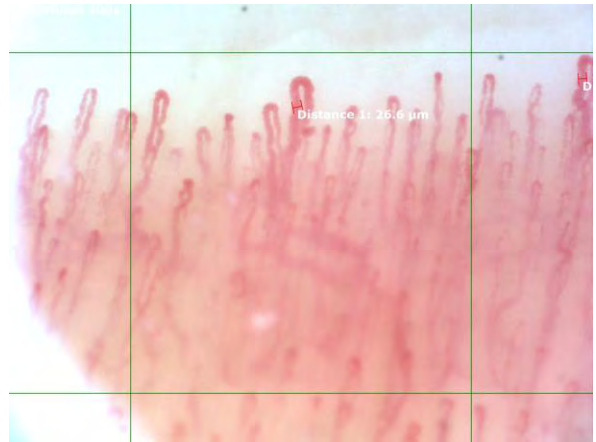
**Figura 5.** Patrón “temprano” de escleroderma



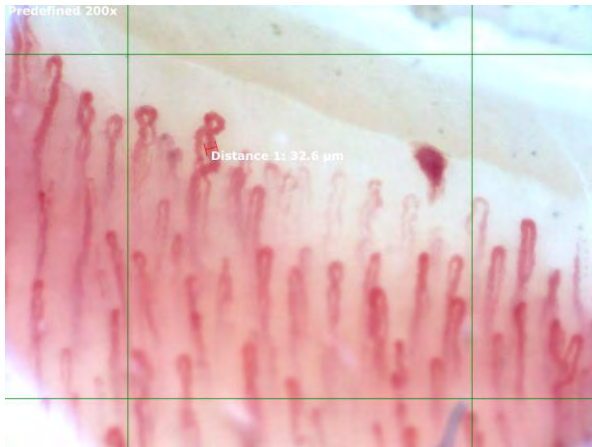
**Figura 6.** Hemorragias capilares.



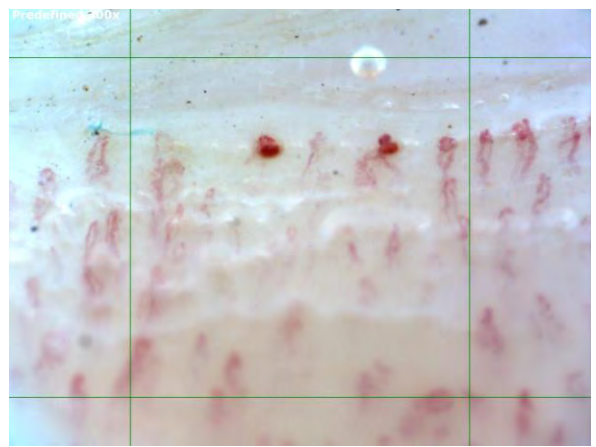
**Figura 7.** Patrón normal atípico.



**Figura 8.** Patrón normal atípico.



**Figura 9.** Patrón normal atípico.



**Figura 10.** Hemorragias capilares.

## 12. Discusión.

Este es el primer estudio que evaluó los hallazgos capilaroscópicos en una cohorte de pacientes con síndrome antifosfolípido primario. Los principales hallazgos fueron la mayor frecuencia de alteraciones capilaroscópicas en pacientes con síndrome antifosfolípido primario en comparación con los controles y la asociación de la presencia de alteraciones capilaroscópicas con algunas características de síndrome antifosfolípido primario, tales como la asociación de hemorragias capilares con manifestaciones neurológicas y la asociación de patrón atípico con la presencia de anticoagulante lúpico y triple marcador.

La videocapilaroscopia del lecho ungueal es una herramienta diagnóstica establecida y validada en la evaluación de la microcirculación y en la identificación de daño microvascular en pacientes con esclerosis sistémica. Este método permite la identificación de cambios morfológicos de la microcirculación y la detección de neo-angiogenesis y vasculogenesis.<sup>39</sup> Los mecanismos por los cuales se lleva a cabo este daño microvascular en esclerosis sistémica son diversos. Microscópicamente los capilares dañados se caracterizan por apoptosis endotelial, engrosamiento fibroso de la íntima y la media, fibrosis de la adventicia con infiltración perivascular de macrófagos, células B y células T. La apoptosis endotelial es mediada por autoanticuerpos funcionales que están dirigidos contra las células endoteliales y algunas moléculas de adhesión como la molécula de adhesión CAM-1 intracelular (ICAM-1). Esto conlleva a la producción por parte de las células endoteliales de especies reactivas de oxígeno, factor de crecimiento transformante  $\beta$ , interleucina-8 y VCAM-1 y el consiguiente reclutamiento de células inflamatorias y producción de citocinas profibróticas. La perturbación de las células endoteliales y el consiguiente proceso profibrótico resulta en las anormalidades capilaroscópicas observadas.<sup>40</sup>

En este estudio, encontramos que la frecuencia de hallazgos anormales en la videocapilaroscopia del lecho ungueal en pacientes con síndrome antifosfolípido primario es mayor en comparación con controles (86% vs 35%). La frecuencia de hallazgos anormales

encontrados en este trabajo es mayor a la reportada en los dos únicos estudios previos que habían valorado pacientes con síndrome antifosfolípido primario. Candela y colaboradores encontraron dilatación de asas en la capilaroscopia en 63% de 8 pacientes con síndrome antifosfolípido primario.<sup>31</sup> Vaz y colaboradores encontraron alteraciones morfológicas en 77.8% de 18 pacientes con síndrome antifosfolípido primario.<sup>33</sup> Las anormalidades capilaroscópicas más frecuentemente observadas fueron la presencia de capilares dilatados, microhemorragias y entrecruzamientos, así como la presencia de patrón normal atípico y de patrón temprano de escleroderma.

Las manifestaciones del síndrome antifosfolípido primario ocurren debido a la compleja interacción entre células pro-inflamatorias, células pro-trombóticas y las citocinas que estas producen, con los anticuerpos antifosfolípidos. Aunque los anticuerpos antifosfolípidos están persistentemente presentes en la circulación, no todos los pacientes presentan eventos trombóticos; esto ha llevado a que se sugiera que se necesita un '*second hit*' o un desencadenante que favorezca la maquinaria protrombótica; uno de estos desencadenantes propuestos es el daño endotelial.<sup>41</sup> Este daño endotelial, como lo que ocurre en esclerosis sistémica, podría estar favorecido por un ambiente proinflamatorio. Se ha visto que los anticuerpos antifosfolípidos incrementan la expresión de moléculas de adhesión celular por parte de las células endoteliales, como por ejemplo ICAM-1, VCAM-1, E-selectina y P-selectina.<sup>42,43</sup> Además, también se han encontrado niveles aumentados de endotelina-1 y de algunas citocinas pro-inflamatorias (interleucina-1 $\beta$  [IL-1 $\beta$ ], interleucina-6 [IL-6] y factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [TNF-  $\alpha$ ] en pacientes con síndrome antifosfolípido primario.<sup>42,44</sup> Así mismo se han encontrado mayores concentraciones de la fracción soluble del ligando CD40 (sCD40L) en pacientes con síndrome antifosfolípido primario en comparación con controles sanos; el aumento de esta molécula es un reflejo de la activación plaquetaria mediada por la interacción de CD40/CD40L.<sup>45</sup> La interacción entre los monocitos y las células endoteliales es fundamental para el desarrollo de trombosis e inflamación. En pacientes con síndrome antifosfolípido primario se ha demostrado que existe una expresión aumentada del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de los monocitos.<sup>46</sup> Por otro lado,

estudios in vitro han demostrado que los anticuerpos anticardiolipinas aumentan la producción de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) por parte de las células endoteliales, lo que provoca mayor reclutamiento de monocitos y la liberación de factores pro-inflamatorios y pro-trombóticos.<sup>47</sup> Finalmente, el factor de von Willebrand, glicoproteína crucial en la homeostasis, se ha encontrado incrementado en paciente con síndrome antifosfolípido primario, lo cual podría contribuir al ambiente pro-trombótico de la enfermedad.<sup>48</sup>

Así mismo, aparte de las manifestaciones macrovasculares en la forma de trombosis venosa y arterial, la trombosis microvascular es una manifestación importante de este síndrome; los riñones representan el sitio más importante afectado por esta trombosis microvascular que puede llevar a falla renal, hipertensión y el síndrome clínico de microangiopatía trombótica. Otros ejemplos de manifestaciones causadas por microtrombosis son isquemia periférica, úlceras cutáneas y hemorragia alveolar difusa.<sup>41</sup>

Proponemos que en pacientes con síndrome antifosfolípido primario la combinación de los mecanismos expuestos anteriormente podría llevar al daño microvascular manifestado en alteraciones de la capilaroscopia, similar a lo que ocurre en esclerosis sistémica. Lo anterior explicaría, en parte, la asociación encontrada entre la presencia del patrón normal atípico con la positividad para anticoagulante lúpico y la presencia de triple marcador, ya que ambos contextos clínicos se han asociado a mayor riesgo de trombosis, y como resultado mayor daño microvascular, lo que ocasionaría alteraciones en la capilaroscopia. Así mismo, los pacientes que estaban tomando algún inmunosupresor tuvieron menor frecuencia de microhemorragias, apoyando la noción de que un ambiente microvascular menos proinflamatorio ocasionaría menor daño y encontraríamos menos alteraciones capilaroscópicas.

Se piensa que las microhemorragias observadas en la capilaroscopia del lecho ungueal son causadas por dos mecanismos o la combinación de ambos: ruptura de capilares dilatados y

trombosis capilar. Por otro lado, uno de los mecanismos fisiopatogénicos propuestos como causante de las manifestaciones neurológicas no isquémicas en síndrome antifosfolípido primario es la microtrombosis vascular.<sup>49,50</sup> Por lo que la asociación encontrada entre presencia de microhemorragias y manifestaciones neurológicas podría deberse a dicho mecanismo patogénico en común.

Así mismo, la asociación entre la presencia de microhemorragias y comorbilidad con hipertensión arterial podría deberse a un papel adyuvante de la última en la ruptura capilar en un vaso previamente dilatado.

### **13. Conclusión.**

Los pacientes con síndrome antifosfolípido primario tienen frecuentemente al menos alguna anomalía en la videocapilaroscopia del lecho ungueal. Las anomalías más frecuentes son la presencia de capilares dilatados, microhemorragias y la presencia del patrón normal atípico. El hallazgo de un mayor número de anomalías capilaroscópicas reflejadas en un patrón normal atípico se asoció a positividad para anticoagulante lúpico y presencia de triple marcador. La inmunosupresión podría proteger contra el desarrollo de anomalías capilaroscópicas. En pacientes con síndrome antifosfolípido primario con manifestaciones neurológicas frecuentemente se encuentran microhemorragias en la videocapilaroscopia, así como en aquellos con hipertensión arterial. La coexistencia de hipertensión y otras comorbilidades podría contribuir al desarrollo de anomalías capilares en pacientes con síndrome antifosfolípido primario. La videocapilaroscopia del lecho ungueal constituye una herramienta útil en la evaluación microvascular de pacientes con síndrome antifosfolípido primario. Es necesario realizar estudios prospectivos para definir la utilidad de esta herramienta en el seguimiento y/o predicción de complicaciones en pacientes con síndrome antifosfolípido primario.

## 14. Referencias.

1. Miyakis S, Locksin MD, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006 Feb;4(2):295-306
2. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M et al. Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin Infect Dis.* 2004 Apr 1;38(7):1009-16.
3. Gómez-Puerta JA, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:20-5
4. Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G et al. Antiphospholipid antibodies associated with malignancies: clinical and pathological characteristics of 120 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2006 Apr;35(5):322-32
5. Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC et al. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore).* 2005 Jul;84(4):225-30
6. Cervera R, Tektonidou MG, Espinosa G et al. Task Force on Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (APS) and Non-criteria APS Manifestations (II): thrombocytopenia and skin manifestations. *Lupus.* 2011 Feb;20(2):174-81
7. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA et al. The Euro-Phospholipid Project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009 Sep;18(10):889-93
8. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramirez de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2003 Nov;65(11):1869-73
9. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013 Apr;27(2):237-48
10. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol.* 1992 Sep-Oct;10(5):485-8
11. Pavlov-Dolijanovic SR, Damjanov NS, Vujasinovic Stupar NZ et al. The value of pattern capillary changes and antibodies to predict the development of systemic sclerosis in patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2013 Dec;33(12):2967
12. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3902-12
13. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573-6
14. Avouac J, Fransen J, Walker UA et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trial and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011 Mar;70(3):476-81

15. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47
16. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013 Dec;40(12):2013-8
17. Baron M, Pope J, Robinson D et al. Calcinosis is associated with digital ischaemia in systemic sclerosis-a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford).* 2016 Dec;55(12) 2155
18. Arana-Ruiz JC, Silveira LH, Catillo-Martínez D, Amezcua-Guerra LM. Assessment of nailfold capillaries with a handheld dermatoscope may discriminate the extent of organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb;35(2):479-82
19. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Feb;68(2):191-5
20. Marino Claverie L, Knobel E, Takashima et al. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with “late” pattern as compared to patients with “early/active” pattern by nailfold capillaroscopy. *Clin Rheumatol.* 2013 Jun;32(6):839
21. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):688-94
22. Mercer LK, Moore TL, Chinoy H et al. Quantitative nailfold video capillaroscopy in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Sep;49(9):1699-705
23. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn? *Rheumatol Int.* 2013 Mar;33(3):689-95
24. Corominas H, Ortiz-Santamaría V, Castellví I et al. Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjögren’s syndrome with and without Raynaud’s phenomenon and/or positive anti-SSA/Ro and anti-SSB/LA antibodies. *Rheumatol Int.* 2016 Mar;36(3):365-9
25. De Holanda Mafaldo Diógenes A, Bonfá E, Fuller R et al. Capillaroscopy is a dynamic process in mixed connective tissue disease. *Lupus.* 2007;16(4):254-8
26. Movasat A, Shahram F, Carreira PE et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol.* 2009 May;28(5):603-5
27. Zampetti A, Rigante D, Bersani G et al. Longitudinal study of microvascular involvement by nailfold capillaroscopy in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol.* 2009 Sep;28(9):1101-5
28. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis. *Microvasc Res.* 2012 May;83(3):318-22
29. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA et al. Association of anticardiolipin antibodies and abnormal nailfold capillaroscopy in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1995 Apr;4(2):142-4
30. Vayssairat M, Abuaf N, Deschamps A et al. Nailfold capillary microscopy in patients with anticardiolipin antibodies: a case-control study. *Dermatology.* 1997;194(1):36-40
31. Candela M, Pansoni A, De Carolis ST et al. Nailfold capillary microscopy in patients with antiphospholipid syndrome. *Recenti Prog Med.* 1998 Sep;89(9):444-9



32. Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. Nailfold videocapillaroscopy abnormalities in patients with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 2000;27:1574-6
33. Vaz JL, Dancour MA, Bottino DA et al. Nailfold videocapillaroscopy in primary antiphospholipid syndrome (PAPS). *Rheumatology (Oxford)*. 2004 Aug;43(8):1025-7
34. Pyrpasopoulou A, Triantafyllou A, Anyfanti P et al. Capillaroscopy as a screening test for clinical antiphospholipid syndrome. *Eur J Intern Med*. 2011 Dec;2(6):e158-9
35. Marie I, Jouen F, Hellot MF et al. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies and lupus-like anticoagulant: prevalence and significance in systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):141-4
36. Miyakis S, Locksin MD, Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295-306
37. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 1992 Apr;21(5):275-86
38. Hill QA, Stamps R, Massey E et al. The diagnosis and management of primary autoimmune haemolytic anemia. *Br J Haematol*. 2017 Feb;176(3):395-411
39. Soulaïdopoulos S, Triantafyllidou E, Garyfallos A et al. The role of nailfold capillaroscopy in the assessment of internal organ involvement in systemic sclerosis: A critical review. *Autoimmun Rev*. 2017 Aug;16(8):787-785
40. Furue M, Mitoma C, Mitoma H et al. Pathogenesis of systemic sclerosis-current concept and emerging treatments. *Immunol Res*. 2017 May 9.
41. Arachchilage DRJ, Lafflan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol*. 2017 Jul;178(2):181-195
42. Erkan D, Willis R, Murthy VL et al. A prospective open-label pilot study of fluvastatin on proinflammatory and prothrombotic biomarkers in antiphospholipid antibody positive patients. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):1176-80
43. Pierangeli SS, Espinola RG, Liu X et al. Thrombogenic effects of antiphospholipid antibodies are mediated by intercellular cell adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and P-selectin. *Circ Res*. 2001 Feb 2;88(2):245-50
44. Mayer-Pickel K, Kolovetsiou-Kreiner V, Mörti MG et al. Endothelin 1, ADMA and SDMA in pregnancies with obstetric and thrombotic antiphospholipid syndrome. *J Reprod Immunol* 2016 Aug;116:86-92
45. Galicia López A, Olguin Ortega L, Saavedra MA et al. Increased concentrations of soluble CD40 ligand platelet in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Rheumatol Clin*. 2013 Jul-Aug;9(4):216-20
46. Cuadrado MJ, Buendia P, Velasco F et al. Vascular endothelial growth factor expression in monocytes from patients with primary antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost*. 2006 Nov;4(11):2461-9
47. Cho CS, Cho ML, Chen PP et al. Antiphospholipid antibodies induce monocyte chemoattractant protein-1 in endothelial cells. *J Immunol* 2002 Apr 15;168(8):4209-15

48. Habe K, Wada H, Matsumoto T et al. Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016 Jan 1:1076029615625832
49. Appenzeller S, Lapa AT, Guirau CR et al. Cognitive impairment in antiphospholipid syndrome: evidence from animal models. *Clin Rheumatol*. 2012 Mar;31(3):403-6
50. Nouredine MH, Harifi G, Berjawi A et al. Hughes syndrome and epilepsy: when to test for antiphospholipid antibodies? *Lupus*. 2016 Nov;25(13):1397-1411